

Pajzsmirigybetegek gyermekkorban

Dr. Szűts Péter

Erzsébet Kórház Gyermekosztály, Hódmezővásárhely

A téma tárgyalásakor mindenképpen fel kell hívni a figyelmet azokra a gyermekkori sajátosságokra, amelyek következtében jelentősen megváltoznak a pajzsmirigybetegek jellegzetességei gyermek- és serdülőkorban.

- a főleg csecsemő-, kisdéd-, valamint serdülőkorban gyorsan fejlődő-gyarapodó szervezet
- a fizikailag is nagyon aktív életszakasz
- újszülöttkori és serdülőkori különleges hormonális környezet
- a magzatra, illetve csecsemőre méhen belül, illetve a szoptatás során gyakorolt anyai hormonhatás
- a fejlődő idegrendszer, myelinizáció, reflex fejlődés, tanulási folyamatok
- anyai- szülői szokások hatása
- egyoldalú táplálkozás veszélyei
- veleszületett – szerzett állapotok

A gyermekkori pajzsmirigy betegségek, a congenitális hypothyreosis, neonatalis hyperthyreosis, normofunkciós struma, szerzett hypothyreosis, hyperthyreosis. Autoimmun pajzsmirigy betegségek közül ezúttal a dőlten szedett fejezetekkel foglalkozom. Hypothyreosis 2 éves kor után biztosan szerzettnek tekinthető.

Tünetek

Fő tünetei a fáradékonyság, fázékonyság, sápadtság, egykedvűség – az ilyen beteg tipikusan „jó gyerek”, struma nem minden esetben látható. Kisgyermekkorban gyakran a növekedés lelassulása, növekedési retardáció az alarmírozó tünet. Obesitás, ha van csak enyhe fokú, iskolai

teljesítmény romlik (bár alsó tagozatban az egykedvű indítékszegény gyermek sokszor jó jegyet kap: ezzel jutalmazták jó magatartását). Késhe a fogváltás, a serdülés, adolescens lányoknál menstruációs zavarok léphetnek fel, a beteg obstipál.

A szekunder és terciér hypothyreosis enyhébb tünetekkel jár.

Szerzett hypothyreosis okai: primer hypothyreosis (a pajzsmirigy a beteg). Autoimmun juvenilis krónikus lymphocytás thyreoiditis (JCLT, autoimmun thyreoiditis, Hashimoto thyreoiditis).

Jódhiány: Magyarország területének nagy részén az ivóvíz jódtartalma kevés, nem fedezi a WHO által ajánlott jódbevitt. Egyéb forrás – tengeri hal fogyasztása – gyakorlatilag nem jön szóba.

Pajzsmirigy dysgenesis, a hormoszintézis zavar későn manifesztálódó formája, amely tulajdonképpen veleszületett rendellenesség.

Gyógyszerek: antiepileptikumok, *Litium* thionamidok, szalicylsav, aminoglutetimd.

Pajzsmirigy műtét vagy besugárzás általi károsodása. *Szekunder vagy terciér hypothyreosis (a pajzsmirigy ép).* A hypophysis vagy a hypothalamus károsodásának eredménye: tumor, trauma, irradiáció, infekció, sebészti beavatkozás következménye.

Szerzett hypothyreosis gyakorisága: Az autoimmun juvenilis krónikus lymphocytás thyreoiditis (JCLT, Hashimoto thyreoiditis) a szerzett hypothyreosis leggyakoribb oka: Magyarországon a 6–14 évesekben 0,3% az előfordulási gyakorisága. 5 éves kor alatt viszonylag ritka, leggyakoribb 14–18 éves korban. Lány:fiú arány: 4:1.

Diagnózis

Anamnézis felvétele ma is fontos, bár a tünetek korántsem olyan jellemzőek, mint évtizedekkel ezelőtt. A kórtörténet felvételekor a legtöbb tünetre rá kell kérdezni, mert nem biztos, hogy a szülők és a páciens érzekelte azokat. Kövér gyermekek szülei sokszor mindenáron pajzsmirigy működési zavart akarnak bizonyíttatni a kalóriatöbblet és mozgáshiány miatt elhízott gyermeküknél. Ez nagy teher a gyermek endokrin gondozók számára, mert ritkán találunk pajzsmirigy funkció zavart az obezitás hátterében, de előfordul ilyen eset. Ezért az obez gyermekek kivizsgálása során egyszer indokolt a pajzsmirigy funkciót tisztázni. Ezután azonban nem kell minduntalan pajzsmirigy vizsgálatot kérni.

Pozitív anamnézis segít a funkciózavar időtartamát megbecsülni.

Fontos a pajzsmirigy vizsgálata: *megtekintés*, lehetőleg *súroló fényben*, majd a páciens megkérjük, hogy nyeljen. Ilyenkor nem csak a megnagyobbodott pajzsmirigy lebenyeket láthatjuk, de göböt is jól lehet így vizualizálni. Továbbra is a pajzsmirigyzizsgálat alapja a gondos és finoman kivitelezett *tapintás*. Ha nem is nagyobb a pajzsmirigy, tömött egyenetlen tapintata alapján valószínűsíthető a lymphocytás beszűrődés.

Laboratóriumi diagnózishoz elegendő a TSH, esetleg az *FT4* vizsgálata, amelyet azonban – elvileg – háziorvos nem kérhet. *FT3* kérése indokolatlan és káros. Az *FT3* sokszor kis mértékben magasabb lehet a laboratóriumi határértéknél, de ennek semmilyen klinikai lehetősége nincs. A ma használatos pajzsmirigy hormon kitek rendkívül érzékenyek: az értékelés kellő tapasztalatot igényel (a *hatásköri lista* ellenére „kikönyörgött” *FT3* értékek csak további konfúziót keltenek, felesleges vizsgálatokat generálnak). A szülő sokszor nem hiszi el, hogy a normálértéket néhány század pmol/l-el meghaladó érték nem súlyos pajzsmirigy betegséget jelent.

Pm-ellenes autoantitestek, legtöbbször *anti-TPO*, ritkábban *anti-Tg* (thyreoglobulin), még ritkábban TSH receptor ellenes autoantitestek – *TRAK* emelkedett szintje alátámasztja a diagnózist, de nem feltétele annak. Önmagában az emelkedett autoantitest szint nem indokolja a kezelést.

Sokkal értékesebb információt ad a képalkotó eljárások közül a *pajzsmirigy ultrahang* vizsgálata, amely tulajdonképpen a nyaki szervek vizsgálatát – ezen belül a pajzsmirigyét – jelenti. A pontos pajzsmirigy méret leírása mellett az autoimmun thyreoiditisre jellemző az egyenetlen echoszerkezet is fontos információ.

Sokszor látható kisebb-nagyobb körülírt, eltérő echoszerkezetű terület, melyet a radiológusok göbként írnak le. Sajnálatos, hogy a radiológusok a pajzsmirigy fizikális vizsgálatában több mint 150 éve használt kifejezést nyúlták le, amely közel sem azonos a tapintható pajzsmirigy göbvel. A kifinomult ultrahang leképezés a lymphocytás gyulladást jeleníti meg. Szerencsésebb lenne körülírt egyenetlenségként definiálni ezeket. A régen használt szakkifejezés megfontolatlan átvétele nem egyszer okoz konfliktust az endokrinológus számára, aki az ultrahang vizsgálat kéréslapján leírja, hogy göböt nem tapint, az UH lelet pedig másról szól.

Aspirációs cytológia, illetve *izotóp scintigráfia* főleg tapintható göb esetén indokolt. Szekunder vagy terciér hypothyreosis gyanú esetén *TRH* teszt, illetve a *hypothalamus-hypophysis MRI* indokolt.

Növekedési elmaradás esetén a csontkor vizsgálata hasznos információt nyújt.

A JCLT diagnózisa az alábbiak közül kettő megléte esetén állítható fel: Autoantitest pozitivitás. UH: jellemző – inhomogén echoszerkezet. aspirációs cytológia: lymphocytás beszűrődés.

JCLT – mint más autoimmun betegségek – gyakran társul más autoimmun betegségekkel, mint 1-es típusú diabétesz mellitusz, glutén-szenzitív enteropátia, Addison-kórt, előfordulhat hypoparathyreosis, gyakoribb kromoszóma rendellenességekben, mint Turner-, Klinefelter, Down-szindróma, szekunder-tercier hypothyreosisban további hypophysis hormonok hiánya (növekedési hormon, FSH, LH, ACTH) tarkítja a képet.

JCLT – hypothyreosis kezelése

Általában mérsékelt, kompenzált hypothyreosist okoz. (fT4 normális TSH 10 mU/l alatt) kezelése nem sürgős, de 3–6 havonta a pm funkciót ellenőrizni kell. Manifeszt hypothyreosis (fT4 szubnormális és/vagy TSH 10 mU/l felett)

Szuverén gyógymód a szubsztitúció: l-thyroxin. 1–5 éves korban 4–6 µg/kg/nap, azaz 10 kg-os gyermeknek 50 µg = 1 tableta L-Thyroxin 50 seu sim. 6–10 éveseknek 3–4 µg/kg/nap, 10 év felett 2,3 µg/kg/nap!

A fent említett kezelési kritériumokat az érvényes terápiás irányelvekből vettem. Régóta vitatott kérdés, hogy a szubklinikus hypothyreosist kell-e kezelni? Ezzel kapcsolatban nemrég jelent meg egy figyelemre méltó tanulmány:

Effects of 18 Months of L-T4 Replacement in Women with Subclinical Hypothyroidism. M. Adrees; J. Gibney; N. El-Saeity; G. Boran Dublin/Ireland, Clin Endocrinol. 2009;71(2):298-303.

A vizsgálatban 56 szubklinikus hypothyreosisban szenvedő nőt kezeltek 18 hónapon át l-thyroxinnal. Kontrollként 56 azonos korú nő szolgált. Mérték a vérnyomás, koleszterin szintet, Carotis Intima Media Thickness CIMT mint a legpontosabb atherosclerosis markert.

A szubklinikus hypothyreosisos nőknél kezelés előtt emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomás, koleszterin, LDL, lipoprotein, homocisztein-szint szignifikánsan csökkent. Javult a GFR, a CIMT 13–17%-kal csökkent artériás átmérő nőtt. *Az l-thyroxin kezelés tehát szubklinikus hypothyreosisban normalizálta a CV rizikófaktorokat, javította a haemodinamikát.*

A betegek tartós gondozást igényelnek: A terápiás adag elérése után 6–8 héttel TSH, fT4, majd euthyreosis esetén 6–12 havonta szükséges

kontroll. Struma esetén a TSH értéke 0,3-1,0 MU/l között kell tartani. Autoimmun thyreoiditisben évente pm UH, esetleg AAT kontrol, két évente coeiakia szűrés szükséges. Fontos a növekedési ütem követése, szükség esetén csontkor évente.

A kivizsgálás és a gondozás gyermek-endokrinológus feladata.

Hyperthyreosis

Tünetek: idegesség, tachycardia, csillogó szem, (ritkán exophthalmus, ritka pillacsapások), tremor, fokozott étvágy ellenére fogyás, izzadákonyság, meleg intolerancia, fáradékonyság, alvászavar, türés romlik, kerülés, pajzsmirigy felett surranás, iskolai teljesítmény romlása (koncentráció képesség romlása miatt), szívzörej, palpitáció érzés, hasmenés.

A tünetek átfedést mutatnak neurotikus, vegetatív panaszokkal.

Hyperthyreosis diagnózisában is alapvető fontosságú az alapos anamnézis, fizikális vizsgálat.

Laboratóriumi diagnosztikában a TSH, fT4-n kívül helye van az fT3 meghatározásnak. TRAK, anti-TPO emelkedett, anti-Tg normális lehet.

Képalkotó vizsgálatok közül itt is az *ultrahang vizsgálat a legfontosabb*. Inhomogén szerkezetű, megnagyobbodott pajzsmirigyet ír le. *Dopplerrel* fokozott áramlás jól látható. Körülírt eltérés esetén adenomáról beszélünk. *Scintigráfia* diffúzan fokozott izotópfelvételt mutat. Toxikus adenoma esetén meleg vagy forró göb ábrázolódik. EKG-n hypekinetikus keringés terhelési jelei látszanak. Exophthalmus esetén *Hertel-vizsgálat* segít a status rögzítésében.

Hyperthyreosis gyakorisága iskolás korúak között Magyarországon 0,1% Lány-fiú arány 5:1, leggyakoribb serdülőkorban.

Etiológiája

Basedow-Graves-kór (TSH receptor stimuláló AAT – TRAK, TSI hatása. Egyre gyakrabban látjuk a JCLT hyperthyreostikus fázisát. Okozhatja TSH termelő hypophysis tumor, centrális (hypophysis) pm hormon rezisztencia. Hyperthyreosis factitia (pajzsmirigy hormon szedése) Basedow-kórra hajlamosító tényezők: Női nem, vírusfertőzések, stresszes életmód, dohányzás, túlzott napozás. Társebetegségek: diabetes vitiligo, SLE, JRA, myasthenia gravis, ITP, anaemia perniciosa.

Kezelése

Thyreostatikumok

Metothylin (thiamazol) 10 mg monoterápiában 0,5 mg/kg/nap 1× adagban; kombinált 30,45 mg/nap+1-thyroxin.

Propicyl 50 mg tabl. 3×75–100 mg naponta, *béta blokkoló*.

Propranolol 40 mg 3–4×0,25–0,5 mg/kg; kombinált 30,45 mg/nap+L-thyroxin

Propiclyl 50 mg tabl. 3×75–100 mg naponta, *béta blokkoló*.

Propranolol 40 mg 3–4×0,25–0,5 mg/kg.

Neonatalis hyperthyreosis gyakoriságát növeli, hogy egyre több a Basedow-kóros – TRAK pozitív anya. Gyakorisága 1/50 000 újszülött, a Basedowos anyák 1–3 %-ában fordul elő.

A neonatális hyperthyreosis 2–3 héten belül lezajlik, ritkán húzódik el 2–3 hónapig. Az autoantitestek átjutnak a placentán, stimuláló hatásuk a második, ritkán a 3–10. életnapon érvényesül.

Tünetek: Tachycardia pulzus 160/min felett súlyállás, irritabilitás, előre ugró szemek, ritkán elhúzódó icterus, thrombocytopenia, hepatosplenomegalia, hypoprothrombinaemia. Jellemző a magas fT4, fT3, TRAK, szupprimált a TSH. A súlyos tachycardia keringési elégtelenséget, akár halált okozhat. Azonnali neonatalis intenzív ellátást igényel. Döntő az időben felállított diagnózis, ezért a hyperthyreotikus anyák újszülöttjeiben a 2., 4., és 8. napon fT4, fT3, TSH, TRAK meghatározás szükséges (ehhez ma ki kell játszani a merev labor garancia szabályt!). Szoros gondozás szükséges. Későbbi pajzsmirigy betegség hajlamra nincs adat.

Kezelés: Propylthiouracyl (Propiclyl) 5–10 mg/kg/nap három egyenlő részre osztva, vagy Thiamazol (Metothyryn) 0,5–1,0 mg/kg/nap, három egyenlő részre osztva. Súlyos tachycardiában Propranolol 1–2 mg/kg/nap, három egyenlő részre osztva. Keringési elégtelenség esetén digitalizálás, akut gátlásra Lugol oldat 3×1 csepp, esteleg Prednisolon 2 mg/kg/nap.

A pajzsmirigy terápia gyógyszerei

Pajzsmirigy hormonok

L-thyroxin készítmények: *Euthyrox* 50–75–100–125–150–175 µg (kiemelkedő adagolási kényelem). *Letrox* 50–100 µg. L-Thyroxin-Henning 50–100 µg. Liethronin (sajnos nem hozzáférhető).

Thyreostatikumok: Metothyryn thiamazol, Propiclyl, propilthyouracyl.

Jódterápia: Jodomax, Jodid 100, 200.

Napi jódszükséglet:

1–5. hó: 40 µg, 6–12. hó: 50 µg, 1–3. év: 70 µg, 4–6. év: 90 µg, 7–10. év: 120 µg, 10. év felett: 150 µg, terhesség alatt: 175 µg.

L-thyroxin kölcsönhatásai

gyógyszer	hatás	teendő
orális antidiabetikumok	hatásuk csökken	adag emelése
insulin	hatása csökken	adag emelése
digitálisz	dózisukat befolyásolja	vér szint beállítás
orális anticoagulánsok	alvadási idő nő	alvadás rendszeres kontrollja
cholestyramin	T4 felszívódást gátolja	T4-t 4-5 órával korábban bevenni
clofibrát, phenitoin, szalicilátok, nagy adag furoszemid	T4-t plazmakötésről leesorítja	T4 adag csökkentése
ösztrogének, orális fogamzásgátlók	TBG-szint emelkedik	T4 adag emelése
étkezés	T4 felszívódása csökken	T4-t éhgyomorra

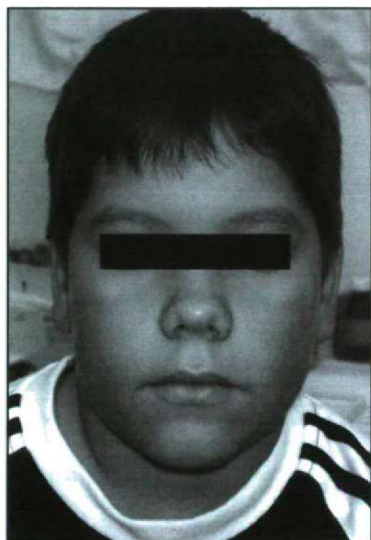
Pajzsmirigyhormonok hatása

Struktúrához kötött (L-forma, Jód atom a 3,5 és 3' helyzetben, alanin lánc min. 3 C, sejtekbe diffúzióval és aktív transzporttal jut be, T4>T3 deiodálás szükségletnek megfelelően. Sejtmag receptor: mRNA, protein szintézis fokozódik. Mitochondriális légzés fokozódik, mikroszómák oxigén fogyasztás nő.

Élettani hatás: Növekedési faktor-szerű hatás enchondrális csontosodásra, támasztó és idegrendszerre hat. Fehérjeháztartást fiziológiásan fokozza, magas szinten negatív N-egyensúlyt okoz. CH-anyagcserében fokozza a glyconeogenezist, a májglycogén mobilizációját, a CH felszívódást. Zsíryanycsere chloeszerin szintézis, lebontás, exkrécio nő, lipolízis fokozódik, FFS, glycerol szint nő. Folyadékterek megoszlására hat: Hypothyreosisban szöveti folyadék retenciót okoz egyidejű izom, agy és vér dehydratációval, hyperthyreosisban a vérvolumen nő a többi extracelluláris folyadéktér rovására, diuretikus hatású, phosphaturia.

Végezetül illusztrációként egy súlyos hypothyreotikus fiú képét mutatom, aki növekedés elmaradása miatt került gyermekendokrin szakrendelésre. Az alsó tagozatos fiú kitűnő tanuló volt, magatartása példás. A rendelőbe lépve feltűnő volt egykedvűsége, kifejezéstelen, mimikaszegény arca. Pretibiális ödéma látszott. TSH 500 mU/l feletti volt. Megfelelő szubsztitúció hatására élénkké vált, tanulmányi

eredménye, magatartása romlott; egészséges fiú lett belőle. Édesanya egyszer elmondta, néha nosztalgiával gondol a régi időkre és nem bánna, ha 1–2 órára vissza lehetne tekerni az időt. A fiú testmagassága azóta az 50 P-t elérte.



Kezelés előtt



Megfelelő szubsztitúcióval